

1/5/3 (Item 3 from file: 351)
DIALOG(R) File 351:Derwent WPI
(c) 2007 The Thomson Corporation. All rts. reserv.

0000473017

WPI ACC NO: 1972-41389T/197226

Substd 2-phenyl 3-aminocarbonyloxy - isoindolin-1-ones - tranquillizers and anticonvulsants

Patent Assignee: RHONE-POULENC SA (RHON)

Patent Family (10 patents, 8 countries)

Patent Application

Number	Kind	Date	Number	Kind	Date	Update
NL 197116737	A	00000000			197226	B
BE 776682	A	00000000			197226	E
JP 47012322	A	00000000			197227	E
DE 2162011	A	00000000	DE 2162011	A	19711214	197228 E
FR 2117740	A	00000000			197246	E
CH 532575	A	00000000			197312	E
GB 1324936	A	00000000			197330	E
US 3818011	A	19740618			197426	E
DE 2162011	B	19810219	DE 2162011	A	19711214	198109 E
JP 1981017347	B	19810422			198120	E

Priority Applications (no., kind, date): FR 197044949 A 19701214

Patent Details

Number	Kind	Lan	Pg	Dwg	Filing Notes
BE 776682	A	FR			
CH 532575	A	DE			

Alerting Abstract NL A

Title cmpds. of formula (I): (where X = H, halo, (1-4C) alkyl, NO₂, etc; Y = H, hal (1-4C) alkyl, (1-4C) O-alkyl, NO₂, CN etc., R₁ = H or (1-4C)alkyl, R₂ = (1-4C) alkyl or (1-4C) alkylene-N/(1-4C)alkyl/2; or NR₁R₂ forms a 5 or 6-membered heterocyclic ring, opt. contng. another O, N or S atom and opt. substd. by (1-4C) alkyl or (1-4C) O-alkyl, and salts of I, are tranquillisers and anticonvulsants. (I) are prep'd. e.g. by (a) condensing an aniline with an opt. substd. phthalic anhydride, (b) partially reducing the phthalimide, or (c) condensing with (i) Cl CONR₁R₂, or (ii) Cl CO₂Ar followed by reaction with an amine HNR₁R₂.

Title Terms/Index Terms/Additional Words: SUBSTITUTE; PHENYL; TRANQUILLISER ; ANTICONVULSANT

Class Codes

International Classification (Main): A61K-027/00
(Additional/Secondary): A61K-031/49, A61K-031/495, C07D-209/48,
C07D-027/50, C07D-403/12, C07D-051/70, C07D-057/00

File Segment: CPI

DWPI Class: B02

Manual Codes (CPI/A-M): B06-D03; B12-C10; B12-D04

優先権主張
国名 フランス國
主張日 1970年12月14日



特許願

昭和46年12月13日

特許庁長官 井上 武久 殿

1. 発明の名称 イソインドリン誘導体およびその被付加塗

2. 発明者

住所 フランス國 グアルドマルヌ・チエ・リュジヤンヌダルク 7

氏名 ジャン・ルイ・シャリエ (ほか3名)

3. 特許出願人

住所 フランス・パリー 8 エーム・
アヴェニューモンテーニュ 22

若年 ローン・ブラン・エス・ア

(氏名)

代表者 アール・ゴーモン

国籍 フランス國

方式 審査

4. 代理人

人 T 107
住所 東京都港区赤坂1丁目19番15号

日本自動車会館

氏名(6078)代理 小田島 平吉

電話 585-2256

46 100287

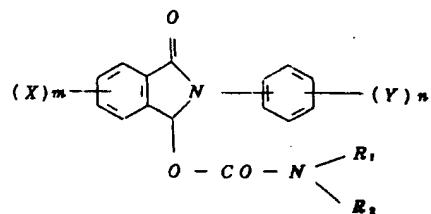
明細書

1. [発明の名称]

イソインドリン誘導体およびその被付加塗

2. [特許請求の範囲]

一般式



(式中Yはハロゲン原子、炭素数1～4のアルキル基、またはニトロ基であり、mは0または1～4の整数であり、Yはハロゲン原子、炭素数1～4のアルキルもしくはアルコキシ基、またはニトロまた

⑯特願昭46-100287 ⑯特開昭47-12322

⑬公開昭47.(1972)6.22

審査請求 無 (全 13 頁)

⑯日本国特許庁

公開特許公報

府内整理番号

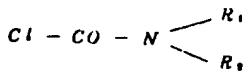
⑯日本分類

7192 44	16 E33
6679 44	16 E462
6855 44	16 E331
7169 44	16 E431.1
6237 44	16 E451.1
6224 44	30 B4

はシアノ基であり、nは0または1～5の整数であり、R1は水素原子または炭素数1～4のアルキル基であり、R2は炭素数1～4のアルキル基または各アルキル基が炭素数1～4であるジアルキルアミノアルキル基であり、またはR1およびR2は、それらが結合している窒素原子とともに、第2のヘテロ原子として吸収、イナウおよび吸収からなる群よりえらばれたヘテロ原子を含んでいてもよく、かつは吸基として炭素数1～4のアルキルもしくはヒドロキシアルキル基をもつていてよい5級もしくは6級の单核複素環基を一緒になつて形成できる)のイソインドリン誘導体およびその被付加塗の製

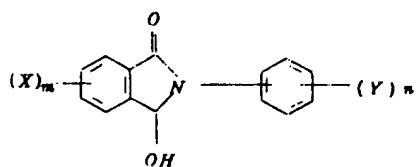
過去において、

(4) 一般式



(式中 R_1 および R_2 はうえに定義したとおりである)

のクロロホルムアミドと一般式

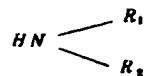


(式中 X 、 m 、 γ および α はうえに定義したとおりである)

のイソインドリン誘導体のアルカリ金属塩と反応させるか、または

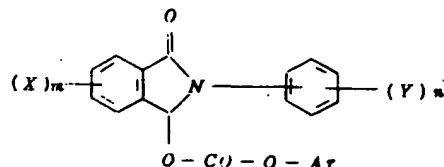
- 3 -

(b) 一般式



(式中 R_1 および R_2 はうえに定義したとおりである)

のアミンと一般式



(式中 $A\gamma$ は炭素数 1 ~ 4 のアルキル基によつて置換されていてもよいフェニル基であり、そしてほかの記述はうえに定義したとおりである)

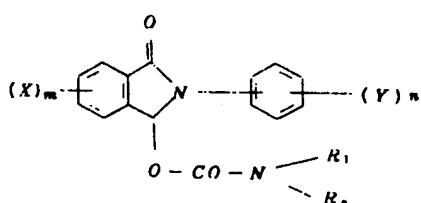
の混合後処理とを反応させ、ついで必要に応じて、

- 4 -

このようにしてえられたイソインドリン塩基をそれを自己洗浄の方法によつて裏付加塩にからることを特徴とするイソインドリン誘導体およびその裏付加塩の製造法。

3. [発明の詳細を説明]

本発明は、治療上有用な一般式



(式中 X はハログン原子、炭素数 1 ~ 4 のアルキル基、またはニトロ基であり、 m は 0 または 1 ~ 4 の整数であり、 γ はハログン原子、炭素数 1 ~ 4 のアルキルも

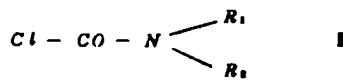
- 5 -

しくはアルコキシ基、またはニトロまたはシアノ基であり、 α は 0 または 1 ~ 5 の整数であり、 R_1 は水素原子または炭素数 1 ~ 4 のアルキル基であり、 R_2 は炭素数 1 ~ 4 のアルキル基または各アルキル基が炭素数 1 ~ 4 であるジアルキルアミノアルキル基であり、または R_1 および R_2 は、それらが結合している窒素原子とともに、第 2 のヘテロ原子として酸素、イオウおよび硫黄からなる群よりえらばれたヘテロ原子を含んでいてもよく、かつ置換基として炭素数 1 ~ 4 のアルキルもしくはヒドロキシアルキル基を、好みしくは $-NR_1 R_2$ が 1 - ピペラジンであるときは 4 位基にもついてても

- 6 -

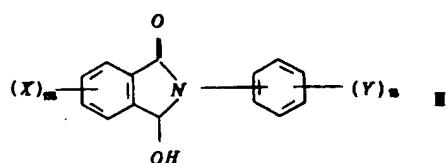
よい5員もしくは6員の单核複素環基、
たとえば1-ビロリジニル、ビペリジノ、
モルホリノまたは1-ビペラジニルを一
緒になつて形成できる)
のイソインドリン誘導体およびその環付加塩の製
造法に関する。記号 m が2、3または4であるか、
または記号 n が2、3、4または5であるとき、
イソインドリン上に存在する原子または基および
フェニル核は同一または異なることができる。
本発明の一態様によれば、一般式Iのイソイン
ドリン誘導体は、

一般式

(式中 R_1 および R_2 はうえに定義したと

- 7 -

のクロロホルムアミドと一般式

(式中 X 、 m 、 Y および n はうえに定義し
たとおりである)

のイソインドリン誘導体の、必要に応じてその場
でつくつた、アルカリ金属塩とを反応させること
によつて製造される。この反応は一般に無水の不
活性有機溶媒、たとえばジメチルホルムアミド中
で、50℃以下の温度において行なう。

一般式IIIのイソインドリン誘導体は、

- 8 -

一般式IVの構造式は、
 $(\text{X})_m - \text{2H-Indole-3,6-dione} - (\text{Y})_n - \text{N}$

(式中、個々の記号はうえに定義したとお
りである)

のフタルイミドの部分的還元によつて得ることが
できる。この還元は、アルコール水溶液中のアル
カリ金属ホウ水素化物によつて、またはメタノー
ルおよび塩化アンモニウムの飽和溶液の混合物中
のマグネシウムによつて、一般に行なう。

フタルイミド基が非対称に置換されているとき、
一般式IVの化合物の部分的還元により異性的生成
物が生じ、これらは分離精査またはクロマトグラ
フィーのような物理化学的方法によつて分離でき

る。

一般式Vのフタルイミド誘導体は、一般式

一般式Vの構造式は、
 $\text{H}_2\text{N} - (\text{Y})_n - \text{N}$

(式中 Y および n はうえに定義したとおり
である)

のアニリンと一般式

一般式VIの構造式は、
 $(\text{X})_m - \text{2H-Indole-3,6-dione} - \text{O}$

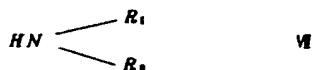
(式中 X および m はうえに定義したとおり
である)

のフタル酸無水物とを反応させることによつてつ
くことができる。

- 10 -

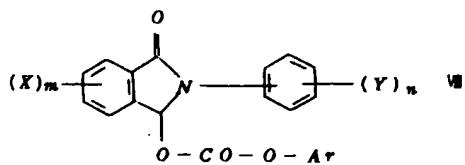
171

本発明の他の趣旨によれば、一般式 I のイソインドリン誘導体は、一般式



(式中 R_1 および R_2 はうえに定義したとおりである)

のアミンと一般式

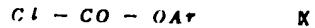


(式中 Ar は、任意に、たとえば炭素数 1 ~ 4 のアルキル基によって置換されてもよいフェニル基であり、そしてほかの記号はうえに定義したとおりである)

- 11 -

の混合炭酸塩とを反応させることによって製造される。この反応は、一般に不活性有機溶媒、たとえばアセトニトリル中ににおいて、そして 15 ~ 25°C の温度において行なう。

一般式 VII の混合炭酸塩は、一般式



(式中 Ar はうえに定義したとおりである)

のクロロホルムと一般式 VI のイソインドリン誘導体とを反応させることによって製造できる。この反応は、一般に堿基性有機溶媒、たとえばピリジン中ににおいて 10°C 以下の温度において行なう。

上記方法にえられた一般式 I のイソインドリン誘導体は、蒸留、結晶化またはクロマトグラフィーのような物理的方法により、または塩の形成、

- 12 -

前の結晶化およびアルカリ塩体中のそれらの分離のような化学的方法によつて、構成できる。複合化方法を行なう。前の陽イオンの性質はそれではなく、唯一の要件は塩がよく脱離化されそして容易に結晶化されなければならないといふことである。

一般式 I のイソインドリン誘導体は、それ自身既知の方法によつて液付加塗に変換できる。液付加塗は適当な溶媒中のイソインドリン誘導体への塗の作用によつて得ることができる。有機溶媒として、アルコール類、ケトン類または塩水化炭化水素を使用できる。形成した塗は、必要に応じて粉砕を施したのち、沈殿させ、う過ぎまたは油化によって準備する。

本発明におけるイソインドリン誘導体およびそ

れらの液付加塗は、血清から薬理的性質をもつ。それらはとくに精神安定剤および鎮静剤として活性がある。動物(1.5kg)において、それらは幼物体 1 kg につき 1.0 ~ 1.00 mg の投与において経口投与したとき、とくに下記の試験においてそれ自体活性であることが証明された:

- (i) テデシ (Tedeschi) ら [J. Pharmacol., 125, 28 (1959)] の技術に従つてする技術に成るが、電気的バトル (battle) 成績。
- (ii) エベレット (Everett) やおよびリチャード (Richards) [J. Pharmacol., 81, 402 (1944)] の技術に従つてする技術に使うペントラゾールによるけいれん。
- (iii) スウインヤード (Swinyard) ら [J. Pharmacol., 106, 319 (1952)]

- 13 -

- 14 -

の技術に従う粗吸大電気測定、および
 (国) コアボイジア (Courvoisier) [Congres
 des Medecins Alienistes et
 Neurologistes - Tours - 1959年8月
 13日] の技術に従う運動估定。

本発明の特徴的なイソインドリン誘導体は、 γ
 が0であり、 γ がうえに定義したとおりであり、
 α が0または1であり、そして R_1 および R_2 が、
 それらが結合する錯共電子とともに一括になつて、
 4-アルキルビペラジン-1-イル基を表わす一枚式のもの、とくに γ がハロゲン（たとえば、
 塩素またはフッ素）原子またはニトロまたはシア
 ノ基を表わし、 α が1を表わし、そして基
 $-NR_1R_2$ が4-メチルビペラジン-1-イルを表
 わす化合物である。

- 15 -

治療上の目的で、一枚式のイソインドリン誘
 導体はそのままの形で、または非導性の環付加塩、
 すなわち塩の治療上の役割において動物有機体に
 比較的毒性のない陽イオンを含有する塩（たとえ
 ば塩化水素化物、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、酢
 酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、安息香酸塩、
 フマル酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、テオフ
 イリン酸塩 (*Theophyllinates*)、カリ
 チル酸塩、エノールフタリン酸塩およびメチレ
 ン-ビス- β -ヒドロキシナフトネート）の形で
 用いることができますので、塩基に固有の有益な生
 物学的作用は陽イオンに与せられる副作用によつ
 て消されることはない。

下記の実施例によつて本発明を説明する。

- 16 -

実施例 1

無水ジメチルホルムアミド (50 cc) 中の3-
 ヒドロキシ-2-フェニル-イソインドリン-1-
 オン (12.8 g) の溶液を、無水ジメチルホル
 ムアミド (30 cc) 中の水素化ナトリウム（並
 袋中の54% 分散液）(2.8 g) の稀濃液へ、20
 分間にわたつて加え、その測定温度約25℃にて保
 つ。液体の発生がやんだとき、1-クロロカルボ
 ニル-4-メチルビペラジン (9.3 g) を、量筒
 を25~35℃に保ちながら少しづくり加える。こ
 の反応混合物を約20℃に保いてさらに2時間置
 けし、ついで氷水 (1000 cc) に注ぎ入れる。
 クロロホルム (200 cc) で加えて見られたゴム
 を溶解したのち、有機相を分離し、水性相をクロ
 ロホルム (2×100 cc) で抽出する。有機成分

を一度にし、塩化ナトリウム水溶液 (250 g/
 Lを含有) (100 cc) で洗い、無水硫酸ナトリ
 ユム (50 g) 上で乾燥する。ろ過および減圧下
 の蒸留、黄色油がえられ、これをジイソプロピ
 ルアーテル (50 cc) ですりつぶすと固体生成物
 (13.8 g) が生ずる。エタノール (60 cc) か
 ら再結晶すると、融点149℃の2-フェニル-
 3-(4-メチルビペラジン-1-イル)カルボ
 ニルオキシ-イソインドリン-1-オン (12.4
 g) が生ずる。

3-ヒドロキシ-2-フェニル-イソインドリ
 ン-1-オンは、A. ドゥネット (*Dunet*) およ
 び A. ウィレマート (*Willemart*) により
Bull. Soc. Chim., 1045 (1948) に記
 載されている方法によつて、製造できる。

- 17 -

- 18 -

実験例 2

無水ジメチルホルムアミド(80cc)中の2-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-イソインドリン-1-オノン(11.4g)の溶液を、無水ジメチルホルムアミド(80cc)中の水素化ナトリウム(鉛油中の50%分散液)(2.4g)の懸濁液へゆづくり加え、その間温度を約25℃に保つ。气体の発生がやんだとき、無水ジメチルホルムアミド(15cc)中の1-クロロカルボニル-4-メチルビペラジン(8.2g)の溶液を、温度を約27℃に保ちながらゆづくり加える。この反応混合物を添加後さらに1時間攪拌し、ついで冰水(800cc)に注ぎ入れる。分離した側面の生成物をジエチルエーテル(1000cc)で抽出し、ついでこのエーテル溶液を水(450cc)

- 19 -

で洗い、脱色用活性炭の存在において硫酸ナトリウム上で乾燥する。ろ過後、エーテルを落下下で蒸留し、沸点115℃の生成物(13.5g)がえられる。ジイソプロピルエーテル(500cc)から再結晶すると、沸点121℃の2-(3-クロロフェニル)-3-(4-メチルビペラジン-1-イル)カルボニルオキシ-イソインドリン-1-オノン(10g)が生ずる。

2-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-イソインドリン-1-オノンは、塩化アンモニウムの懸濁水溶液(150cc)をメタノール(1000cc)中の2-(3-クロロフェニル)フタルイミド(25.75g)およびマグネシウムのターニングス(turnings)(8.8g)の懸濁液に加えることによつてつくる。通常下に2時間

- 20 -

加熱し、20℃で20時間攪拌したのち、脱色用活性炭を加え、この混合物をろ過し、ついでメタノールを減圧下に除去する。結晶した生成物をろ過し、水(200cc)で洗う。乾燥後、沸点170℃の生成物(18.9g)がえられる。エタノール(200cc)から再結晶すると、沸点172℃の2-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-イソインドリン-1-オノン(11.5g)がえられる。

2-(3-クロロフェニル)フタルイミドは、G. バガニ(Paganini)らにより *Il Farmaco Ed. Sc.*, 23(5), 448(1968)に記載された方法によつて製造できる。

実験例 3

無水ジメチルホルムアミド(100cc)中の2

- 21 -

- (4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-イソインドリン-1-オノン(13g)の溶液を、無水ジメチルホルムアミド(100cc)中の水素化ナトリウム(鉛油中の50%分散液)(2.7g)の懸濁液へ、ゆづくり加え、その間温度を約25℃に保つ。气体の発生がやんだとき、無水ジメチルホルムアミド(20cc)中の1-クロロカルボニル-4-メチルビペラジン(9.1g)の溶液を、温度を約30℃に保ちながらゆづくり加える。この反応混合物を添加完了後さらに1時間攪拌し、ついで冰水(1000cc)に注ぎ入れる。結晶化した生成物をろ過し、水(300cc)で洗う。乾燥後、沸点154~156℃の生成物(19.3g)を得る。エタノール(200cc)からの再結晶により、沸点156℃の2-(4-クロロフェニル)

- 22 -

- 3 - (4 - メチルビペラジン - 1 - イル) カルボニルオキシ - イソイソインドリン - 1 - オン (1.5.4 g) が生ずる。

2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - ヒドロキシ - イソイソインドリン - 1 - オンは、堿化アンモニウムの飽和水溶液 (15.0 cc) をメタノール (1000 cc) 中の 2 - (4 - クロロフェニル) フタルイミド (25.75 g) およびマグネシウムのターニングス (Turnings) (8.8 g) の懸濁液へ加えることによつてつくることができる。減圧下に 2 時間加熱したのち、20℃で 20 時間乾燥し、この反応混合物を高沸点まで加熱し、ついで脱色用活性炭 (1.0 g) を加え、この混合物を熱のうちにろ過する。減圧下でメタノールを蒸発したのち、水 (500 cc) を残渣に加える。生

- 23 -

成物は結晶化し、ろ過し、水 (200 cc) で洗う。乾燥後、融点 200℃の生成物 (21.8 g) が得られる。エタノール (350 cc) から再結晶すると、融点 200℃の 2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - ヒドロキシ - イソイソインドリン - 1 - オン (14.6 g) が生ずる。

2 - (4 - クロロフェニル) フタルイミドは、G. パガニ (Paganini) らにより、 *Il Farmaco Ed. Sc.*, 23 (5), 448 (1968) に記載されている方法によつて製造できる。

実験例 4

無水ジメチルホルムアミド (100 cc) 中の 2 - (2 - クロロフェニル) - 3 - ヒドロキシ - イソイソインドリン - 1 - オン (1.3 g) の溶液を、無水ジメチルホルムアミド (100 cc) 中の水素化

- 24 -

ナトリウム (飴油中の 5.0 % 分散液) (2.7 g) の懸濁液へゆづくり加え、その間温度を約 25℃ に保つ。气体の発生がやんだとき、無水ジメチルホルムアミド (20 cc) 中の 1 - クロロカルボニル - 4 - メチルビペラジン (9.1 g) の溶液を、温度を約 30℃ に保ちながらゆづくり加える。この反応混合物を減圧さらに 1 時間攪拌し、ついで水 (1000 cc) に注ぎいれる。クロロホルム (1000 cc) を加えて壊されたゴムを抽出したのち、ついでクロロホルム溶液を水 (200 cc) で洗い、減圧ナトリウム上で乾燥する。ろ過後、クロロホルム溶液を減圧下に 150 cc 体積に濃縮し、ついで直徑 3 cm のカラム中に含まれるシリカゲル (100 g) でろ過する。このカラムをまずクロロホルム (200 cc) で溶出し、溶出液を廃

棄し、ついでさらにクロロホルム (1,800 cc) で最後に酢酸エチル (1000 cc) で溶出する。得られた溶液を一槽にし、減圧下に濃縮乾燥する。油と結晶の混合物をえ、結晶をろ過する。

ジイソプロピルエーテル (400 cc) から結晶生成物を再結晶し、沸点で少量の不溶性物質を除くと、融点 106℃ の 2 - (2 - クロロフェニル) - 3 - (4 - メチルビペラジン - 1 - イル) カルボニルオキシ - イソイソインドリン - 1 - オン (8.1 g) がえられる。

2 - (2 - クロロフェニル) - 3 - ヒドロキシ - イソイソインドリン - 1 - オンは、堿化アンモニウムの飽和水溶液 (15.0 cc) をメタノール (1000 cc) 中の 2 - (2 - クロロフェニル) フタルイミド (25.75 g) およびマグネシウム

- 25 -

実験例 5

のターニングス (8.8 g) の溶剤液へ加えることによつてつくることができる。還流下に2時間加熱し、ついで20℃で18時間搅拌したのち、脱色用活性炭 (10 g) を加え、混合物をろ過し、ついでメタノールを減圧下に蒸留する。発生氷水 (500 cc) を加え、結晶した生成物をろ過し、水 (200 cc) で洗う。乾燥後、融点169℃の生成物 (22.7 g) が得られる。エタノール (100 cc) から再結晶すると、融点173℃の2-(2-クロロフェニル)-3-ヒドロキシイソインドリン-1-オン (18.5 g) が生ずる。

2-(2-クロロフェニル)フタルイミドは、G. パガニ (Pagani) らにより *J. Pharmaco Ed. Sc.*, 23 (5), 448 (1968) IC 記載される方法に従つてつくることができる。

- 27 -

無水ジメチルホルムアミド (90 cc) 中の3-ヒドロキシ-2-(3-メチルフェニル)-イソインドリン-1-オン (13.2 g) の溶液を、無水ジメチルホルムアミド (60 cc) 中の水素化ナトリウム (植物中の50%分散液) (3 g) の懸濁液へ、13分間にわたつて加え、その間温度を約20℃に保つ。気体の発生がやんだとき、1-クロロカルボニル-4-メチルビペラジン (9 g) を、ついで無水ジメチルホルムアミド (50 cc) を25℃において加える。この反応混合物を約25℃においてさらに2時間搅拌し、ついで氷水 (100 cc) に注ぎいれる。有機相を分離し、水性相をクロロホルム (2×80 cc) で抽出する。一端にした有機相を減圧ナトリウム上で乾燥す

- 28 -

る。ろ過後、溶液を減圧 (30 mm Hg) 下で蒸発する。残液をジイソプロピルエーテル (150 cc) 中に溶解する。生成物はろ過し、これをろ過し、ジイソプロピルエーテル (2×20 cc) で洗う。2-(3-メチルフェニル)-3-(4-メチルビペラジン-1-イル)カルボニルオキシ-イソインドリン-1-オン (13.7 g)、融点127～128℃がこのようにして得られる。

3-ヒドロキシ-2-(3-メチルフェニル)-イソインドリン-1-オンは、メタノール (1200 cc) 中の2-(3-メチルフェニル)フタルイミド (28.5 g) およびマグネシウムのターニングス (10.5 g) の溶剤液および20℃において活性化ナトリウムで還元した水溶液 (180 cc) を68℃に2時間加熱することによ

つてつくることができる。

ついでこのようにして得られたくもつた溶液をろ過し、50℃に加熱しながら減圧下に浓缩する。ゴム状残渣を蒸留水 (500 cc) にとる。生成物は結晶化し、これをろ過し、蒸留水 (3×100 cc) で洗い、減圧 (30 mm Hg) 下で乾燥する。融点138℃の3-ヒドロキシ-2-(3-メチルフェニル)-イソインドリン-1-オン (25.7 g) が、このようにして得られる。

2-(3-メチルフェニル)フタルイミドは、R. キルトガート (Kjeldgaard) により *Arznei. Forsch.* 12, 1207 (1962) に従つてつくることができる。

実験例 6

無水ジメチルホルムアミド (60 cc) 中の3-

- 30 -

特開 昭47-12322 (9)

ヒドロキシ-2-(3-メトキシフェニル)-1-ソインドリン-1-オン(12.7g)の溶液を無水ジメチルホルムアミド(60cc)中の水素化ナトリウム(鉛油中の5.0%分散液)(2.64g)の懸濁液へ、20分間にわたって加え、その間温度を20~25℃に保つ。気体の発生がやんだとき、無水ジメチルホルムアミド(30cc)中の1-クロロカルボニル-4-メチルビペクシン(8.2g)を、35℃において加える。この反応混合物を約20℃においてさらに2時間攪拌し、ついで冰水(450cc)および塩化メチレンに注ぎ入れる。有機相を分離し、水性相を塩化メチレン(2×50cc)で抽出する。有機成分を一槽にし、蒸留水(3×50cc)で洗い、ついで無水硫酸ナトリウム上で乾燥する。ろ過液、母液を減圧

- 31 -

下に蒸発する。結晶残渣(24.7g)をジソブロピルエーテル(75cc)にとる。結晶をろ過し、ジソブロピルエーテル(2×15cc)で洗う。融点153℃の2-(3-メトキシフェニル)-3-(4-メチルビペクシン-1-イル)カルボニルオキシ-1-ソインドリン-1-オン(15.6g)がこのようにして得られる。

3-ヒドロキシ-2-(3-メトキシフェニル)イソインドリン-1-オンは、メタノール(600cc)中の2-(3-メトキシフェニル)フタルイミド(15.2g)およびマグネシウムのターニングス(5.3g)の懸濁液および20℃において塩化アンモニウムで処理した水溶液(90cc)を2時間67℃に加熱することによつてつくることができる。ついでこのようにしてくもつた溶液をろ

- 32 -

過し、60℃に加熱しながら減圧下に濃縮する。コム状残渣を蒸留水(60cc)にとる。生成物は結晶化し、ろ過し、水(2×30cc)で、ついでジソブロピルエーテル(2×30cc)で洗い、減圧(30mmHg)下で濃縮する。融点129~130℃の3-ヒドロキシ-2-(3-メトキシフェニル)イソインドリン-1-オン(13.4g)がこのようにして得られる。

2-(3-メトキシフェニル)フタルイミドは、G. バナグス(Vanags)およびA. バインバーグス(Weinbergs)よりBer., 75B, 1558(1942)に記載されている方法に従つてつくることができる。

実験例 7

無水ジメチルホルムアミド(240cc)中の3

- 33 -

・ヒドロキシ-2-(3-ニトロフェニル)-1-ソインドリン-1-オン(18.7g)の溶液を、無水ジメチルホルムアミド(25cc)中の水素化ナトリウム(鉛油中の5.4%分散液)(2.9g)の懸濁液へ、20分間にわたって加え、その間温度を約25℃に保つ。気体の発生がやんだとき、1-クロロカルボニル-4-メチルビペラジン(9.9g)を、温度を25℃に保ちながら10分間にわたって加える。この反応混合物を約20℃においてさらに1時間攪拌し、ついで冰水(1800cc)に注ぎ入れる。塗られた結晶をろ過する。融点約150~155℃の生成物(17.9g)が、このようにして得られる。

この生成物を塩化メチレン(250cc)に溶解し、得られた溶液を直径5.4cmのカラム中に含ま

- 34 -

れるシリカゲル (4.5 g) でろ過する。ついでこのカラムを酢酸エチル-塩化メチレン混合物 (1-1 容積；1000 cc)、純粋な酢酸エチル (2000 cc)、ついで酢酸エチル-メタノール混合物 (9-1 容積；1000 cc) で抽出する。¹ ついでこの混合物を酢酸エチル-メタノール混合物 (8-2 容積；1000 cc) および酢酸エチル-メタノール混合物 (6-4 容積；1000 cc) で溶出する。後者 2 つの溶出液を一緒にし、減圧下で蒸発乾燥する。残は 16.9 g の生成物 (13.3 g) がこのようにして得られる。エタノール (360 cc) から再結晶すると、融点 171°C の 2-(3-ニトロフェニル)-3-(4-メチルビペラジン-1-イル)-カルボニルオキシ-イソインドリン。

- 35 -

A. アルコリア (Arcoria)、J. バラシン (Barasson) および H. ルムブロソ (Lumbroso) により *Fest. Soc. Chim.* 2509 (1963) に出版されている方法を改めてつくることができる。

実験 時

無水ジメチルホルムアミド (240 cc) 中の 3-ヒドロキシ-2-(4-ニトロフェニル)-イソインドリン-1-オン (1.5 g) の溶液を、無水ジメチルホルムアミド (25 cc) 中の水素化ナトリウム (盐油中の 5.4% 分散液) (2.9 g) の懸濁液へ、20 分間わたって加え、その明滅度を約 2.5 でに保つ。液体の発生がやんだとき、1-クロロカルボニル-4-メチルビペラジン (9.9 g) を、温度を 2.5 でに保ちながらゆつく

- 37 -

- 1-オン (12.6 g) が生ずる。

3-ヒドロキシ-2-(3-ニトロフェニル)-イソインドリン-1-オンは、蒸溜水 (250 cc) および 1 N の水酸化ナトリウム溶液 (25 cc) 中の水素化ホウボカリウムの溶液を、メタノール (830 cc) 中の 2-(3-ニトロフェニル)フタルイミド (16.65 g) の懸濁液へ、40 分間にわたって、攪拌し温度を 1.5 でに保ちながら、加えることによつてつくることができる。約 20 分において 20 時間後、塊われた粗品をろ過し乾燥する。融点 220~222°C の 3-ヒドロキシ-2-(3-ニトロフェニル)-イソインドリン-1-オン (14.8 g) が、このようにして得られる。

2-(3-ニトロフェニル)フタルイミドは、

- 36 -

り加える。この反応混合物を約 2.0 でにおいてさらに 4 時間攪拌し、ついで冰水 (1800 cc) に注ぎいれる。塊われた溶液をろ過する。このようにして融点 19.5 での生成物 (16.4 g) が得られる。

この生成物を塩化メチレン (500 cc) に溶解する。不溶物 (3.2 g) をろ過しより除き、ろ液を約 150 cc の容積に濃縮する。ついでこのようにして得られた溶液を、直徑 5.4 cm のカラム中に含まれるシリカゲル (410 g) でろ過する。

~~このカラムを酢酸エチル-塩化メチレン混合物 (1-1 容積；1000 cc)、酢酸エチル (1000 cc) およびついで酢酸エチル-メタノール混合物 (9-1 容積；1000 cc)~~ についてこのカラムを酢酸エチル-塩化メチレン混合物 (1-1 容積；1000 cc)、酢酸エチル (1000 cc) およびついで酢酸エチル-メタノール混合物 (9-1 容積；1000 cc)

- 38 -

実験例 9

で解出する。これらの種々の溶媒液を調製する。ついでこのカクムを酢酸エチル・メタノール混合物(8~2容積; 100ml)で抽出する。この抽出液を減圧下で濃縮吸着する。このよう元して標点202℃の生成物(8.7g)が得られる。アセトニトリル(3~5ml)から再結晶すると、標点202℃の2-(4-ニトロフェニル)-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニルオキシ-イソインドリン-1-オン(7.9g)が生ずる。

3-ヒドロキシ-2-(4-ニトロフェニル)イソインドリン-1-オンは、ゼン・イチ・ホリイ(Zen-Ichi Horii)ら、J. Org. Chem., 26, 2273 (1961)に従つてつくることができる。

- 39 -

無水ジメチルホルムアミド(110ml)中の2-(3-シアノフェニル)-3-ヒドロキシ-イソインドリン-1-オン(18g)の溶液を、無水ジメチルホルムアミド(100ml)中の水素化ナトリウム(基準中の5.0%分離成)(3.77g)の懸濁液へ、ゆっくり加え、その間攪拌を約2.5~3時間。液体の発生がやんだとき、無水ジメチルホルムアミド(30ml)1-クロロカルボニル-4-メチルピペラジン(12g)の溶液を、温度を約3.8℃に保たせながらゆっくり加える。この反応混合物を減圧電子捕入器さらに2時間延伸し、ついで水(60ml)にて洗い去れる。分離した生成物をクロロホルム(50ml)で抽出し、ついでこのクロロホルム溶液を蒸溜水(3×100ml)

- 40 -

で洗い、脱水用活性炭の仕合で硫酸ナトリウム上で乾燥する。ろ過後、クロロホルムを減圧下で残留し、得られた油(31g)をジイソプロピルエーテル(100ml)中にとる。結晶した生成物をろ過し、ついでジイソプロピルエーテル(2×20ml)で洗う。乾燥後、標点176℃の2-(3-シアノフェニル)-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニルオキシ-イソインドリン-1-オン(23.9g)が得られる。

2-(3-シアノフェニル)-3-ヒドロキシ-イソインドリン-1-オンは、蒸留水(30ml)および1Nの水素化ナトリウム溶液(3.6ml)中の水素化ホウ素カリウム(3.5g)の溶液を、メタノール(200ml)中の2-(3-シアノフェニル)-フタルイミド(22g)の懸濁液、攪

拌し温度を1.5℃に保ちながら、加えることによつてつくることができる。約2.0℃において2.0時間後、現われた結晶をろ過し乾燥する。このようにして標点192℃の2-(3-シアノフェニル)-3-ヒドロキシ-イソインドリン-1-オン(18g)が得られる。

2-(3-シアノフェニル)フタルイミドは、酢酸(200ml)中のm-アミノ-ベンゾニトリル(15.6g)およびフタル酸無水物(19.6g)の混合物を3時間117℃に加熱することによつてつくることができる。得られた溶液を水(200ml)および氷(400g)の混合物に注ぎ去れる；固体が結晶し、ろ過する。アセトニトリル(250ml)から再結晶後、標点190℃の2-(3-シアノフェニル)フタルイミド(26g)が得られ

- 41 -

- 42 -

る。

実験例 10

無水ジメチルホルムアミド(90cc)中の2-(3-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-イソインドリン-1-オン(16.3g)の溶液を、無水ジメチルホルムアミド(80cc)中の水素化ナトリウム(瓶中の50%分散液)(3.5g)の無菌液へ、ゆっくり加え、その間攪拌を約20で保つ。気泡の発生がやんだとき、無水ジメチルホルムアミド(20cc)中の1-クロロカルボニル-4-メチルビペラジン(11.4g)の溶液を、温度を約39℃に放置させながらゆっくり加える。この反応混合物を添加後さらに2時間攪拌し、ついで冰水(480cc)に注ぎ入れる。分離した生成物はクロロホルム(340cc)で抽出し、

- 43 -

ついでこのクロロホルム溶液を蒸溜水(3×5.0cc)で洗い、褐色油状生成物の存在において硫酸ナトリウム上で乾燥する。ろ過後、クロロホルムを減圧蒸留し、得られた油(30.4g)をジイソブロピルエーテル(100cc)中にとる。結晶した生成物をろ過し、ついでジエチルエーテル(3×20cc)で洗う。乾燥後、熔点155℃の2-(3-フルオロフェニル)-3-(4-メチルビペラジン-1-イル)カルボニルオキシ-イソイソンドリン-1-オン(22.4g)が得られる。

2-(3-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-イソインドリン-1-オンは、蒸溜水(35cc)および1Nの水素化ナトリウム(3.7cc)中の水素化ホウボウカリウム(3.7g)の溶液を、メタノール(120cc)中の2-(3-フルオロフェニル)フタルイミド(22g)の無菌液に、度

- 44 -

し
伴温度を17℃に保ちながら、加えることによつてつくことができる。この液体を23℃においてさらに4時間攪拌し、ついで約20℃の温度に16時間放置する。塊われた油をろ過し、乾燥する。熔点161℃の2-(3-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-イソインドリン-1-オン(16.5g)が、このようにして得られる。

2-(3-フルオロフェニル)フタルイミドは、G. パガニ(Pagani)ら *Il Farmaco Ed. Sc.*, 23[5], 448(1968)に従つてつくることができる。

特許出願人 ローン・ブーケン・エス・ア
代理人 千葉士 小田島 平吉

- 45 -

5.添付書類の目録

(1) 明細書	1通
(2) 図面	1通
(3) 委任状及びその訳文	各1通
(4) 授業証明書及びその訳文	各1通
(5) 特許登録証明書及びそれらの訳文	各1通
(6) 優先権証明書及びその訳文	各1通
(7) 既元申請書	1通

3行削除

6.前記以外の発明者、特許出願人または代理人

(1) 発明者

住 所 フランス国エソンヌ・ブリュノワ・リュデリーブル 16
氏名 クロード・ジヤンマール
住 所 フランス国エソンヌ・ビーブル・アレ-マルグリット 17
氏名 メイエル・ノーム・ムクセル
住 所 フランス国オートドセ-ヌ・モントル-ジュ
氏名 リュドジヤンチリイ 5
氏名 ピエール・シモン
住 所
氏名

(2) 特許出願人

住 所
名 称
(氏名)
代表者
固 有

(3) 代 理 人

住 所 東京都港区赤坂1丁目9番15号
日本自動車会館

氏名

優先権証明書(訳文)

フランス国

商工省

工業所有権局

証明書

添付の許願は工業所有権局に提出された許願の真正なる複本に相違ないことを証明する。

於 パリー

1971年10月8日

工業所有権局長官の名にて

課長

ア・テルール (署名)

出願番号 870449494

出願日 1970年12月14日

出願人

名称 ソシエテ・デ・ユージュ・シミツク・ローン・ブラン

住所 パリー8エーム・アヴェニューモンテーニュ 22

発明の名称 所観タソインドリン複体、その製法
及びそれを含む表示装置